

PROCEDE DE FORMATION D'UNE LIAISON CARBONE-CARBONE
OU CARBONE-HETEROATOME.

5 La présente invention a pour objet un procédé de création d'une liaison carbone-carbone ou carbone-hétéroatome par réaction d'un composé insaturé porteur d'un groupe partant et d'un composé nucléophile, en l'absence de ligand.

L'invention vise notamment la création de liaison carbone-azote selon un procédé d'arylation de dérivés organiques azotés.

10 Il existe de nombreux composés importants utilisés dans le domaine agrochimique et pharmaceutique, par exemple, les arylhydrazines qui résultent de l'arylation d'un composé nucléophile par création d'une liaison carbone - azote.

15 Une méthode classique d'arylation consiste à mettre en œuvre la réaction d'Ullmann (Ullmann F. et Kipper H., *Ber. dtsch. Chem. Ges.* **1905**, 38, 2120-2126), par chauffage prolongé des réactifs à haute température, en présence de cuivre catalytique ou stoechiométrique. Les réactions sont souvent limitées à l'utilisation d'iodures d'aryle et leurs rendements sont diminués par la formation 20 compétitive des produits d'homocouplage biarylque.

Les réactions d'arylation font intervenir un catalyseur et plusieurs types de catalyseurs ont été décrits.

25 Le palladium a été utilisé par Buchwald et al, pour conduire notamment la réaction d'arylation d'indoles (*Org. Lett.* **2000**, 2, 1403-1406), en présence d'une base, dans l'acide A, 150°C - 160°C. Généralement, les rendements sont satisfaisants mais la température réactionnelle reste cependant élevée pour ce type de catalyseur à base de palladium.

30 Le cuivre a également été utilisé (Chiriac et al, *Rev. Roum. Chim.* **1969**, 14, 1263-1267) pour effectuer l'arylation de sels sodiques de pyrazoles par l'iodobenzène en présence d'une quantité catalytique de cuivre, sous reflux de DMF. Les conditions décrites sont très dures, la température est de 153°C et la durée de la réaction est très longue de 30 à 40 heures.

35 Beletskaya et al (*Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5617-5622) ont proposé d'associer le palladium au cuivre dans le cas de la N-arylation du benzotriazole. La présence du cuivre est indispensable pour contrôler la sélectivité de la réaction. La catalyse est une catalyse de transfert de phase qui n'est pas aisée à mettre en œuvre à l'échelle industrielle.

Par ailleurs, on a proposé selon WO 98/00399, de faire appel à un catalyseur au nickel mais celui-ci s'avère peu efficace pour effectuer l'arylation d'hétérocycles tels que l'imidazole.

Chen et al ont également décrit (*J. Chem. RES. (S)* 2000, 367 – 369), 5 l'arylation d'azoles à partir de sels de diaryliodonium, en présence d'un catalyseur au cobalt, dans des conditions de transfert de phase.

Buchwald et al (*J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 7727-7729) ont récemment mis au point une méthode d'arylation de composé nucléophiles azotés catalysée par le cuivre. Son système catalytique, composé d'un catalyseur insensible à 10 l'air, l'iodure cuivreux et du ligand *trans*-1,2-diaminocyclohexane, permet l'arylation dans le dioxane à 110°C d'hétérocycles tels que les pyrazoles, indoles, la carbazole, le pyrrole, l'imidazole, l'imidatic, la pyrazidine et la 1-azaindole.

Il ressort de l'examen de l'état de la technique que jusqu'à présent, le 15 cuivre a toujours été associé à un ligand.

L'objectif de la présente invention est de fournir un procédé palliant aux inconvénients précités et permettant de s'adresser à un très grand nombre de composé nucléophiles.

20 Plus précisément, la présente invention a pour objet un procédé de création d'une liaison carbone-carbone ou carbone-hétéroatome par réaction d'un composé insaturé porteur d'un groupe partant et d'un composé nucléophile apportant un atome de carbone ou un hétéroatome (HE) susceptible de se substituer au groupe partant, créant ainsi une liaison C-C ou C-HE, en présence 25 d'un catalyseur à base de cuivre et d'une base caractérisé par le fait que la réaction a lieu en l'absence d'un ligand et dans un solvant de type nitrile.

Il a maintenant été trouvé qu'il était possible d'effectuer le couplage entre un substrat insaturé et un composé nucléophile en l'absence d'un ligand dès lors 30 que l'on conduisait la réaction dans un solvant de type nitrile, de préférence l'acétonitrile.

Selon une première variante du procédé de l'invention, on effectue une réaction d'arylation en faisant réagir un composé aromatique porteur d'un groupe partant et un composé nucléophile.

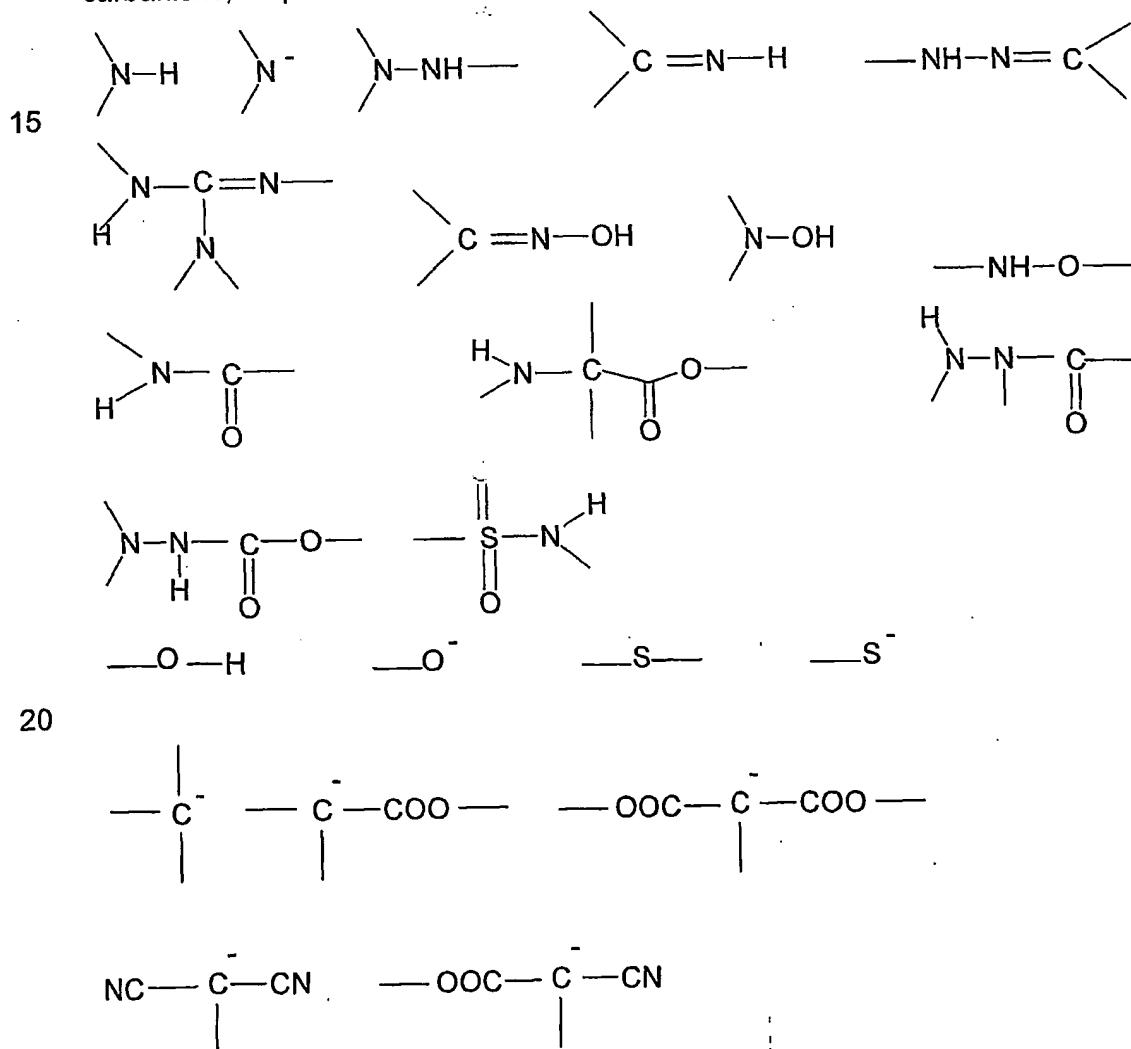
35 Selon une autre variante du procédé de l'invention, on effectue une réaction de vinylation en faisant réagir respectivement un composé présentant une double liaison en position α d'un groupe partant et un composé nucléophile.

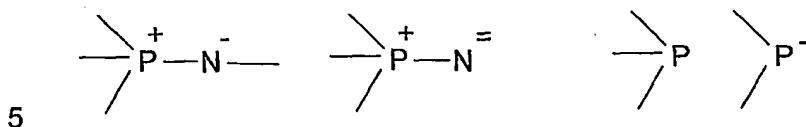
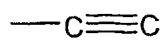
Dans l'exposé qui suit de la présente invention, on utilise le terme « arylation » avec une signification extensive puisque l'on envisage la mise en œuvre d'un composé insaturé porteur d'un groupe partant qui est soit de type aliphatique insaturé, soit de type aromatique carbocyclique ou hétérocyclique.

5 Par « composé nucléophile », on entend un composé organique hydrocarboné aussi bien acyclique que cyclique et dont la caractéristique est de comprendre au moins un atome porteur d'un doublet libre qui peut comprendre ou non une charge, et de préférence un atome d'azote, d'oxygène ou de phosphore ou de carbone.

10 Comme mentionné précédemment, le composé nucléophile comprend au moins un atome porteur d'un doublet libre qui peut être apporté par un groupe fonctionnel et/ou un carbanion.

A titre de groupes fonctionnels comprenant lesdits atomes et/ou de carbanions, on peut mentionner notamment les atomes et groupes suivants :





Selon une autre variante de l'invention, le composé nucléophile comprend au moins un atome d'azote porteur d'un doublet libre inclus dans un cycle saturé, insaturé ou aromatique : le cycle comprenant généralement de 3 à 8 atomes.

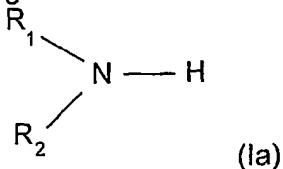
Il est à noter que lorsque le composé nucléophile comprend un groupe fonctionnel dont des exemples sont donnés ci-dessus qui porte une ou deux charges négatives, ledit composé se trouve alors sous une forme salifiée. Le contre-ion est généralement un cation métallique tel qu'un métal alcalin, de préférence le sodium, le lithium, un métal alcalino-terreux, de préférence le calcium ou le reste d'un composé organométallique tel que notamment magnésien ou zincique.

Composés nucléophiles.

Le procédé de l'invention intéresse un nombre important de composés nucléophiles et des exemples sont donnés ci-après, à titre illustratif et sans aucun caractère limitatif.

Une première catégorie de substrats auxquels s'applique le procédé de l'invention sont les amines primaires ou secondaires et les imines.

Plus précisément, les amines primaires ou secondaires peuvent être représentées par une formule générale :



dans ladite formule (Ia) :

- R₁ et R₂ représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe hydrocarboné ayant de 1 à 20 atomes de carbone qui peut être un groupe aliphatique acyclique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un groupe carbocyclique ou hétérocyclique saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique ; un enchaînement des groupes précités,

5 - au plus l'un des groupes R₁ et R₂ représente un atome d'hydrogène.

Dans la formule (la), les différents symboles peuvent prendre plus particulièrement la signification donnée ci-après.

10 Ainsi, R₁ et R₂ peuvent représenter indépendamment l'un de l'autre un groupe aliphatique acyclique, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié.

Plus précisément, R₁ et R₂ représentent préférentiellement un groupe aliphatique acyclique saturé linéaire ou ramifié, de préférence en C₁ à C₁₂, et encore plus préférentiellement en C₁ à C₄.

15 L'invention n'exclut pas la présence d'une insaturation sur la chaîne hydrocarbonée telle qu'une ou plusieurs doubles liaisons qui peuvent être conjuguées ou non.

La chaîne hydrocarbonée peut être éventuellement interrompue par un hétéroatome (par exemple, oxygène, soufre, azote ou phosphore) ou par un 20 groupe fonctionnel dans la mesure où celui-ci ne réagit pas et l'on peut citer en particulier un groupe tel que notamment -CO-.

La chaîne hydrocarbonée peut être éventuellement porteuse d'un ou plusieurs substituants (par exemple, halogène, ester, amino ou alkyl et/ou arylphosphine) dans la mesure où ils n'interfèrent pas.

25 Un substituant cyclique peut également être éventuellement porteur d'un substituant cyclique. Par cycle, on entend un cycle carbocyclique ou hétérocyclique, saturé, insaturé ou aromatique.

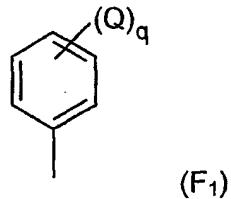
Le groupe aliphatique acyclique peut être relié au cycle par un lien valentiel, un hétéroatome ou un groupe fonctionnel tels que oxy, carbonyle, carboxyle, 30 sulfonyle etc...

Comme exemples de substituants cycliques, on peut envisager des substituants cycloaliphatiques, aromatiques ou hétérocycliques, notamment cycloaliphatiques comprenant 6 atomes de carbone dans le cycle ou benzéniques, ces substituants cycliques étant eux-mêmes éventuellement 35 porteurs d'un substituant quelconque dans la mesure où ils ne gênent pas les réactions intervenant dans le procédé de l'invention. On peut mentionner en particulier, les groupes alkyle, alkoxy en C₁ à C₄.

Parmi les groupes aliphatiques porteurs d'un substituant cyclique, on vise plus particulièrement les groupes cycloalkylalkyle, par exemple, cyclohexylalkyle ou les groupes arylkyle de préférence en C₇ à C₁₂, notamment benzyle ou phényléthyle.

- 5 Dans la formule générale (Ia), les groupes R₁ et R₂ peuvent représenter également indépendamment l'un de l'autre un groupe carbocyclique saturé ou comprenant 1 ou 2 insaturations dans le cycle, généralement en C₃ à C₈, de préférence à 6 atomes de carbone dans le cycle ; ledit cycle pouvant être substitué. Comme exemples préférés de ce type de groupes, on peut citer les
 10 groupes cyclohexyle éventuellement substitués par des groupes alkyles linéaires ou ramifiés, ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

Les groupes R₁ et R₂ peuvent également être un groupe hydrocarboné aromatique, et notamment benzénique répondant à la formule générale (F₁) :



15

dans laquelle :

- q représente un nombre entier de 0 à 5,
- Q représente un groupe choisi parmi un groupe alkyle linéaire ou ramifié, en C₁ à C₆, un groupe alkoxy linéaire ou ramifié, en C₁ à C₆, un groupe alkylthio linéaire ou ramifié en C₁ à C₆, un groupe -NO₂, un groupe -CN, un atome d'halogène, un groupe CF₃.

R₁ et R₂ peuvent également représenter indépendamment l'un de l'autre un groupe hydrocarboné aromatique polycyclique avec les cycles pouvant former entre eux des systèmes ortho-condensés, ortho- et péricondensés. On peut citer plus particulièrement un groupe naphtyle ; ledit cycle pouvant être substitué.

R₁ et R₂ peuvent également représenter indépendamment l'un de l'autre un groupe hydrocarboné polycyclique constitué par au moins 2 carbocycles saturés et/ou insaturés ou par au moins 2 carbocycles dont l'un seul d'entre eux est aromatique et formant entre eux des systèmes ortho- ou ortho- et péricondensés. Généralement, les cycles sont en C₃ à C₈, de préférence en C₆. Comme exemples plus particuliers, on peut citer le groupe bornyle ou le groupe tétrahydronaphthalène.

R₁ et R₂ peuvent également représenter indépendamment l'un de l'autre un groupe hétérocyclique, saturé, insaturé ou aromatique, comportant notamment 5

ou 6 atomes dans le cycle dont un ou deux hétéroatomes tels que les atomes d'azote (non substitué par un atome d'hydrogène), de soufre et d'oxygène ; les atomes de carbone de cet hétérocycle pouvant également être substitués.

- R₁ et R₂ peuvent aussi représenter un groupe hétérocyclique polycyclique
- 5 défini comme étant soit un groupe constitué d'au moins deux hétérocycles aromatiques ou non contenant au moins un hétéroatome dans chaque cycle et formant entre eux des systèmes ortho- ou ortho- et péri-condensés, ou soit un groupe constitué par au moins un cycle hydrocarboné aromatique ou non et au moins un hétérocycle aromatique ou non formant entre eux des systèmes ortho-
- 10 ou ortho- et péri-condensés ; les atomes de carbone desdits cycles pouvant éventuellement être substitués.

A titre d'exemples de groupements R₁ et R₂ de type hétérocyclique, on peut citer entre autres, les groupes furyle, thiényle, isoxazolyle, furazanyle, isothiazolyle, pyridyle, pyridazinyle, pyrimidinyle, pyrannyle, phosphino et les

15 groupes quinolyde, naphtyridinyle, benzopyrannyle, benzofurannyle.

Le nombre de substituants présents sur chaque cycle dépend de la condensation en carbone du cycle et de la présence ou non d'insaturation sur le cycle. Le nombre maximum de substituants susceptibles d'être portés par un cycle est aisément déterminé par l'homme du métier.

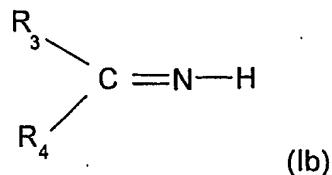
- 20 Les amines mises en œuvre préférentiellement répondent à la formule (la) dans laquelle R₁, R₂, identiques ou différents représentent un groupe alkyle de C₁ à C₁₅, de préférence de C₁ à C₁₀, un groupe cycloalkyle de C₃ à C₈, de préférence en C₅ ou C₆, un groupe aryle ou arylalkyle de C₆ à C₁₂.

Comme exemples plus particuliers de groupes R₁ et R₂, on peut mentionner

25 les groupes alkyle de C₁ à C₁₀, phényle, benzyle ou naphtyle.

Comme exemples plus spécifiques d'amines répondant à la formule (la), on peut mentionner l'aniline, la N-méthylaniline, la diphenylamine, la benzylamine, la dibenzylamine.

- 30 Pour ce qui est des imines, elles peuvent être représentées par la formule suivante :



dans ladite formule :

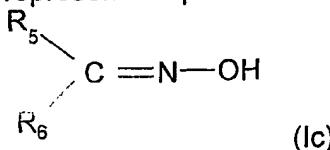
- R₃ et R₄, identiques ou différents, ont la signification donnée pour R₁ et R₂ dans la formule (la),
- 35 - au plus l'un des groupes R₃ et R₄ représente un atome d'hydrogène.

Les imines mises en œuvre préférentiellement répondent à la formule (Ib) dans laquelle R₃, R₄, identiques ou différents représentent un groupe alkyle de C₁ à C₁₅, de préférence de C₁ à C₁₀, un groupe cycloalkyle de C₃ à C₈, de préférence en C₅ ou C₆, un groupe aryle ou arylalkyle de C₆ à C₁₂.

5 Comme exemples plus particuliers de groupes R₃ et R₄, on peut mentionner les groupes alkyle de C₁ à C₄, phényle, benzyle ou naphtyle.

D'autres nucléophiles susceptibles d'être mis en œuvre dans le procédé de l'invention sont les oximes et les hydroxylamines.

Les oximes peuvent être représentées par la formule suivante :

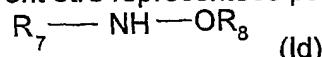


10

dans ladite formule :

- R₅ et R₆, identiques ou différents, ont la signification donnée pour R₁ et R₂ dans la formule (Ia),
- au plus l'un des groupes R₅ et R₆ représente un atome d'hydrogène.

15 Les hydroxylamines peuvent être représentées par la formule suivante :



dans ladite formule :

- R₇ a la signification donnée pour R₁ et R₂ dans la formule (Ia) à l'exception d'un atome d'hydrogène,
- 20 - R₈ représente un atome d'hydrogène, un groupe aliphatique acyclique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un groupe carbocyclique saturé ou insaturé, monocyclique ou polycyclique ; un enchaînement des groupes précités,

Les oximes ou hydroxylamines mises en œuvre préférentiellement répondent aux formules (Ic) ou (Id) dans lesquelles R₅, R₆, R₇, représentent plus particulièrement un groupe alkyle de C₁ à C₁₅, de préférence de C₁ à C₁₀, un groupe cycloalkyle de C₃ à C₈, de préférence en C₅ ou C₆, un groupe aryle ou arylalkyle de C₆ à C₁₂.

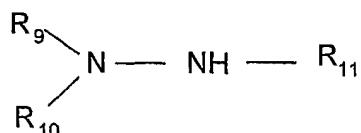
25 Comme exemples plus particuliers de groupes R₅, R₆, R₇, on peut mentionner les groupes alkyle de C₁ à C₄, phényle, benzyle ou naphtyle.

Pour ce qui est de R₈, il s'agit préférentiellement d'un groupe alkyle de C₁ à C₄ ou d'un groupe benzyle.

30 L'invention vise plus particulièrement les composés nucléophiles de type hydrazine.

35 Ils peuvent être symbolisés par la formule suivante :

9



(Ie)

dans ladite formule :

- R_9 , R_{10} , R_{11} , identiques ou différents, ont la signification donnée pour R_1 et R_2 dans la formule (Ia).
- 5 - R_{11} représente un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur G,
- au moins l'un des groupes R_9 , R_{10} ou R_{11} n'est pas un atome d'hydrogène.
- ou encore, R_9 et R_{10} peuvent être liés de manière à constituer avec les atomes de carbone qui les portent un groupe carbocyclique ou hétérocyclique ayant de 3 à 20 atomes, saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique.

10 Les hydrazines mises en œuvre préférentiellement répondent à la formule (Ie) dans laquelle R_9 , R_{10} , identiques ou différents représentent un groupe alkyle de C_1 à C_{15} , de préférence de C_1 à C_{10} , un groupe cycloalkyle de C_3 à C_8 , de préférence en C_5 ou C_6 , un groupe aryle ou arylalkyle de C_6 à C_{12} .

15 Comme exemples plus particuliers de groupes R_9 et R_{10} , on peut mentionner les groupes alkyle de C_1 à C_4 , phényle, benzyle ou naphtyle.

20 R_9 et R_{10} peuvent être liés de manière à constituer avec les atomes de carbone qui les portent un groupe carbocyclique ou hétérocyclique ayant de 3 à 20 atomes, saturé, insaturé, ou aromatique, monocyclique ou polycyclique comprenant deux ou trois cycles ortho-condensés ce qui signifie qu'au moins deux atomes d'hydrogène sont éliminés. Dans le cas des composés polycycliques, le nombre d'atomes dans chaque cycle varie de préférence entre 3 et 6. R_9 et R_{10} forment préférentiellement un cycle de type cyclohexane ou fluorénone.

25 Dans la formule (Ie), R_{11} représente plus particulièrement un atome d'hydrogène, un groupe alkyle de préférence en C_1 à C_{12} ; un groupe alcényle ou alcynyle de préférence en C_2 à C_{12} ; un groupe cycloalkyle de préférence en C_3 à C_{12} ; un groupe aryle ou arylalkyle de préférence en C_6 à C_{12} .

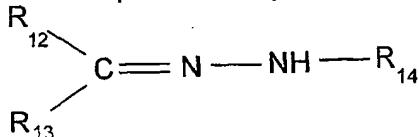
30 R_{11} représente de préférence un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle C_1 à C_4 .

35 Il est à noter que lorsque le substrat nucléophile comprend un groupe NH_2 dont les deux atomes d'hydrogène sont susceptibles de réagir, il est possible afin d'améliorer la sélectivité de la réaction, de bloquer l'un deux, à l'aide d'un groupe protecteur. On fait appel aux groupes protecteurs couramment utilisés à ses fins

et l'on peut mentionner notamment les groupes de type acyle (acétyle, benzoyle), BOC (butyloxycarbonyl), CBZ (carbobenzoxy), FMO_C (trifluorométhyloxycarbonyl) ou MSOC (méthanesulfényl-2 éthoxycarbonyl).

On peut se référer à l'ouvrage de Theodora W. Greene et al, *Protective Groups in Organic Synthesis*, (2^{ème} édition) John Wiley & Sons, Inc pour conduire la protection du groupe amino ainsi que sa déprotection.

Comme autres types de substrats nucléophiles, on peut mentionner les hydrazones. Elles peuvent être représentées par la formule suivante :



10 dans ladite formule :

- R₁₂, R₁₃, R₁₄, identiques ou différents, ont la signification donnée pour R₁ et R₂ dans la formule (la).
- au plus l'un des groupes R₁₂ et R₁₃ représente un atome d'hydrogène.
- ou encore, R₁₂ et R₁₃ peuvent être liés de manière à constituer avec les atomes de carbone qui les portent un groupe carbocyclique ou hétérocyclique ayant de 3 à 20 atomes, saturé, insaturé, aromatique, monocyclique ou polycyclique.

Les hydrazones mises en œuvre préférentiellement répondent à la formule (If) dans laquelle R₁₂, R₁₃, identiques ou différents représentent un groupe alkyle de C₁ à C₁₅, de préférence de C₁ à C₁₀, un groupe cycloalkyle de C₃ à C₈, de préférence en C₅ ou C₆, un groupe aryle ou arylalkyle de C₆ à C₁₂.

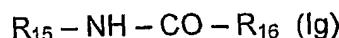
Comme exemples plus particuliers de groupes R₁₂ et R₁₃, on peut mentionner les groupes alkyle de C₁ à C₄, phényle, benzyle ou naphtyle.

R₁₂ et R₁₃ peuvent être liés de manière à constituer avec les atomes de carbone qui les portent un groupe carbocyclique ou hétérocyclique ayant de 3 à 20 atomes, saturé, insaturé, ou aromatique, monocyclique ou polycyclique comprenant deux ou trois cycles ortho-condensés. Dans le cas des composés polycycliques, le nombre d'atomes dans chaque cycle varie de préférence entre 3 et 6. R₁₂ et R₁₃ forment préférentiellement un cycle de type cyclohexane ou fluorénone.

Dans la formule (If), R₁₄ représente plus particulièrement un atome d'hydrogène, un groupe alkyle de préférence en C₁ à C₁₂; un groupe alcényle ou alcynyle de préférence en C₂ à C₁₂; un groupe cycloalkyle de préférence en C₃ à C₁₂; un groupe aryle ou arylalkyle de préférence en C₆ à C₁₂.

R_{14} représente de préférence un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle C_1-C_4 .

L'invention vise également les composés de type amide répondant plus particulièrement à la formule (Ig) :



dans ladite formule (Ig), R_{15} et R_{16} ont la signification donnée pour R_1 et R_2 dans la formule (Ia).

Comme exemples de composés de formule (Ig), on peut citer :
10 l'oxazolidine-2-one, le benzamide, l'acétamide.

L'invention s'applique également à des composés de type sulfonamide.

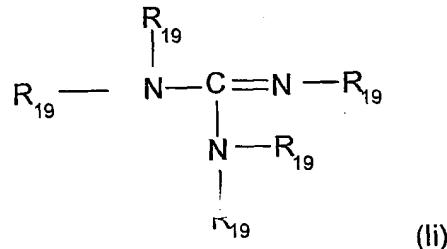
Ils peuvent répondre à la formule suivante :



dans ladite formule (Ih), R_{17} et R_{18} ont la signification donnée pour R_1 et R_2 15 dans la formule (Ia).

Comme exemples de composés de formule (Ih), on peut citer le tosylhydrazide.

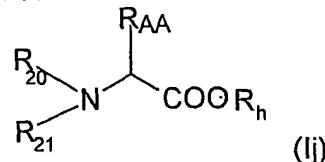
Comme autres types de substrats nucléophiles, on peut mentionner les dérivés de l'urée tels que les guanidines et qui peuvent être représentés par la 20 formule (II) :



dans ladite formule (II), les groupes R_{19} , identiques ou différents, ont la signification donnée pour R_1 et R_2 dans la formule (Ia).

Comme exemples de composés de formule (II), on peut citer la 25 N,N,N',N' -tétraméthylguanidine.

Une autre catégorie de nucléophiles susceptibles d'être mis en œuvre dans le procédé de l'invention sont les amino-acides et leurs dérivés :

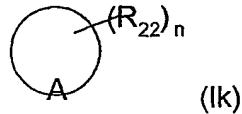


30 dans cette formule :

- R_{AA} représente le reste d'un acide aminé, de préférence un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire ou ramifié C₁ à C₁₂ éventuellement porteur d'un groupe fonctionnel, un groupe aryle ou arylalkyle C₆ à C₁₂ ou un groupe fonctionnel, de préférence un groupe hydroxyle,
- 5 - R₂₀ et R₂₁ ont la signification donnée pour R₁ et R₂ dans la formule (Ia),
- R_h représente un atome d'hydrogène, un cation métallique, de préférence un cation de métal alcalin ou un groupe hydrocarboné ayant de 1 à 12 atomes de carbone, de préférence un groupe alkyle C₁ à C₁₂.
- 10 Dans la formule (Ij), R_{AA} représente un groupe alkyle susceptible de porter un groupe fonctionnel et l'on peut citer entre autres, un groupe -OH, -NH₂, -OC(=O)R₂₁, -CONH₂, -CH₂CONH₂, -COCH₃, -CH₂COCH₃ ou un groupe imidazole, pyrole ou pyrazole.
- On peut citer comme exemples d'acides aminés, la glycine, la cystéine,
- 15 l'acide aspartique, l'acide glutamique, l'histidine.

Des substrats nucléophiles tout à fait bien adaptés à la mise en œuvre du procédé de l'invention sont les dérivés hétérocycliques comprenant au moins un atome nucléophile tel qu'un atome d'azote, de soufre ou de phosphore.

- 20 Plus précisément, ils répondent à la formule générale (Ik) :



dans ladite formule (Ik) :

- A symbolise le reste d'un cycle formant tout ou partie d'un système hétérocyclique, aromatique ou non, monocyclique ou polycyclique dont l'un des atomes de carbone est remplacé par au moins un atome nucléophile tel qu'un atome d'azote, de soufre ou de phosphore,
- 25 - R₂₂, identiques ou différents, représentent des substituants sur le cycle,
- n représente le nombre de substituants sur le cycle.
- L'invention s'applique notamment aux composés hétérocycliques
- 30 monocycliques répondant à la formule (Ik) dans laquelle A symbolise un hétérocycle, saturé ou non, ou aromatique comportant notamment 5 ou 6 atomes dans le cycle pouvant comprendre de 1 ou 3 hétéroatomes de préférence les atomes d'azote, de soufre et d'oxygène et dont au moins l'un d'entre eux est un atome nucléophile tel que NH ou S.
- 35 A peut également représenter un composé hétérocyclique polycyclique défini comme étant constitué par au moins 2 hétérocycles aromatiques ou non contenant au moins un hétéroatome dans chaque cycle et formant entre eux

des systèmes ortho- ou ortho- et péri-condensés ou soit un groupe constitué par au moins un carbocycle aromatique ou non et au moins un hétérocycle aromatique ou non formant entre eux des systèmes ortho- ou ortho- et péri-condensés.

5 Il est également possible de partir d'un substrat résultant de l'enchaînement d'un hétérocycle saturé, insaturé ou aromatique tel que précité et d'un carbocycle saturé, insaturé ou aromatique. Par carbocycle, on entend de préférence un cycle de type cycloaliphatique ou aromatique ayant de 3 à 8 atomes de carbone, de préférence 6.

10 Il est à noter que les atomes de carbone de l'hétérocycle peuvent éventuellement être substitués, dans leur totalité ou pour une partie d'entre eux seulement par des groupes R₂₂.

Le nombre de substituants présents sur le cycle dépend du nombre d'atomes dans le cycle et de la présence ou non d'insaturations sur le cycle.

15 Le nombre maximum de substituants susceptibles d'être portés par un cycle, est aisément déterminé par l'Homme du Métier.

Dans la formule (Ik), n est un nombre inférieur ou égal à 4, de préférence, égal à 0 ou 1.

Des exemples de substituants sont donnés ci-dessous mais cette liste ne 20 présente pas de caractère limitatif.

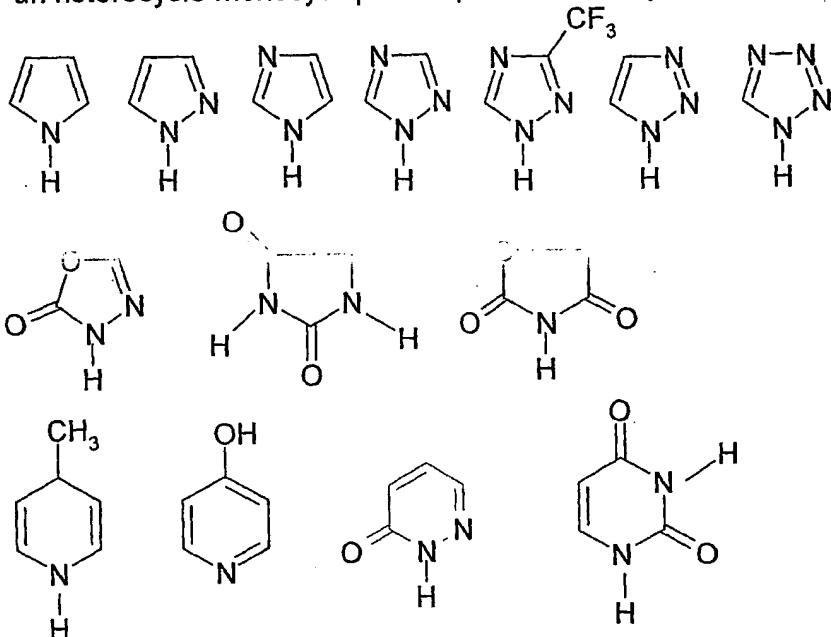
Le ou les groupes R₂₂, identiques ou différents, représentent préférentiellement l'un des groupes suivants :

- . un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, de C₁ à C₆, de préférence de C₁ à C₄ atomes de carbone, tel que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, terti-butyle,
- . un groupe alcényle ou alcynyle, linéaire ou ramifié, de C₂ à C₆, de préférence, de C₂ à C₄, tel que vinyle, allyle,
- . un groupe alkoxy ou thioéther linéaire ou ramifié, de C₁ à C₆, de préférence de C₁ à C₄ tel que les groupes méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, un groupe alkényloxy, de préférence, un groupe allyloxy ou un groupe phénoxy,
- . un groupe cyclohexyle, phényle ou benzyle,
- . un groupe ou fonction tel que : hydroxyle, thiol, carboxylique, ester, amide, formyle, acyle, aroyle, amide, urée, isocyanate, thiosiocyanate, nitrile, azoture, nitro, sulfone, sulfonique, halogène, pseudohalogène, trifluorométhyle.

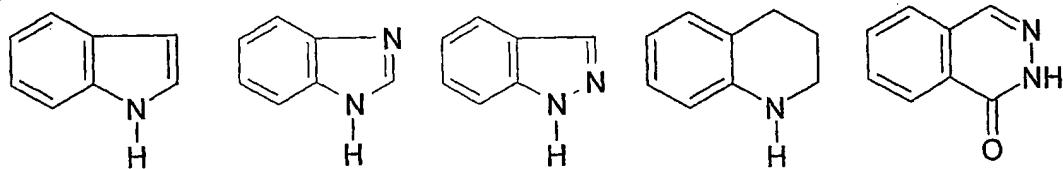
La présente invention s'applique tout particulièrement aux composés répondant à la formule (Ik) dans laquelle le ou les groupes R₂₂ représentent plus particulièrement un groupe alkyle ou alkoxy.

Plus particulièrement, le reste A éventuellement substitué représente, l'un 5 des cycles suivants :

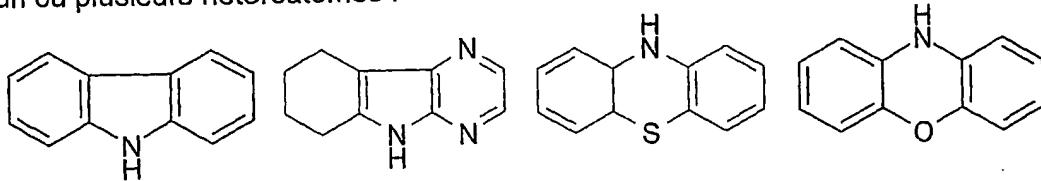
- un hétérocycle monocyclique comprenant un ou plusieurs hétéroatomes :



10 - un bicycle comprenant un carbocycle et un hétérocycle comprenant un ou plusieurs hétéroatomes :



- un tricycle comprenant au moins un carbocycle ou un hétérocycle comprenant un ou plusieurs hétéroatomes :



15 Comme exemples de composés hétérocycliques, on préfère utiliser ceux qui répondent à la formule (Ik) dans laquelle A représente un cycle tel que : imidazole, pyrazole, triazole, pyrazine, oxadiazole, oxazole, tétrazole, indole, pyrole, phtalazine, pyridazine, oxazolidine.

Pour ce qui est des composés nucléophiles susceptibles d'être également mis en œuvre dans le procédé de l'invention, on peut citer également les composés de type alcool ou de type thiol qui peuvent être représentés par la formule suivante :

5

 $R_{23} - Z \text{ (Im)}$

dans ladite formule (Im) :

- R_{23} représente un groupe hydrocarboné ayant de 1 à 20 atomes et a la signification donnée pour R_1 ou R_2 dans la formule (Ia),
- Z représente un groupe de type OM_1 ou SM_1 dans lequel M_1 représente un atome d'hydrogène ou un cation métallique, de préférence un cation de métal alcalin.

Les composés préférés répondent à la formule (Im) dans laquelle R_{23} représente un groupe hydrocarboné ayant de 1 à 20 atomes de carbone qui peut être un groupe aliphatique acyclique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un groupe carbocyclique ou hétérocyclique saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique ; un enchaînement des groupes précités.

Plus précisément, R_{23} représente préférentiellement un groupe aliphatique acyclique saturé linéaire ou ramifié ayant de préférence de 1 à 12 atomes de carbone, et encore plus préférentiellement de 1 à 4 atomes de carbone.

20 L'invention n'exclut pas la présence d'une insaturation sur la chaîne hydrocarbonée telle qu'une ou plusieurs doubles liaisons qui peuvent être conjuguées ou non, ou une triple liaison.

25 Comme mentionné pour R_1 défini dans la formule (Ia), la chaîne hydrocarbonée peut être éventuellement interrompue par un hétéroatome, un ~~ou~~ ~~et~~ ~~un~~ ~~ou~~ ~~plusieurs~~ ~~un~~ ~~ou~~ ~~plusieurs~~ substituants.

30 Dans la formule (Im), R_{23} peut également représenter un groupe carbocyclique, saturé ou non ayant de préférence 5 ou 6 atomes de carbone dans le cycle ; un groupe hétérocyclique, saturé ou non, comportant notamment 5 ou 6 atomes dans le cycle dont 1 ou 2 hétéroatomes tels que les atomes d'azote, de soufre, d'oxygène ou de phosphore ; un groupe carbocyclique ou hétérocyclique aromatique, monocyclique, de préférence, phényle, pyridyle, furyle, pyrannyle, thiophényle, thiényle, phospholyle, pyrazolyle, imidazolyle, pyrolyle ou polycyclique condensé ou non, de préférence, naphtyle.

35 Dès lors que R_{23} comprend un cycle, celui-ci peut être également substitué. La nature du substituant peut être quelconque dans la mesure où il n'interfère pas avec la réaction principale. Le nombre de substituants est généralement au plus de 4 par cycle mais le plus souvent égal à 1 ou 2. On peut se référer à la définition de R_{22} dans la formule (Ik).

L'invention vise également le cas où R₂₃ comprend un enchaînement de groupes aliphatiques et/ou cycliques, carbocycliques et/ou hétérocycliques.

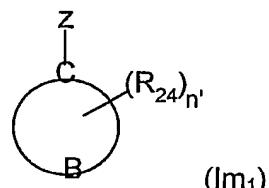
Un groupe aliphatique acyclique peut être relié à un cycle par un lien valentiel, un hétéroatome ou un groupe fonctionnel tels que oxy, carbonyle, 5 carboxy, sulfonyle etc...

On vise plus particulièrement les groupes cycloalkylalkyle, par exemple, cyclohexylalkyle ou les groupes aralkyle ayant de 7 à 12 atomes de carbone, notamment benzyle ou phénylethyle.

10 L'invention envisage également un enchaînement de groupes carbocycliques et/ou hétérocycliques et plus particulièrement un enchaînement de groupes phényle séparés par un lien valentiel ou un atome ou groupe fonctionnel tel que : oxygène, soufre, sulfo, sulfonyle, carbonyle, carbonyloxy, imino, carbonylimino, hydrazo, alkylène(C₁-C₁₀, de préférence en C₁)-diimino.

15 Le groupe aliphatique acyclique, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié peut être éventuellement porteur d'un substituant cyclique. Par cycle, on entend un cycle carbocyclique ou hétérocyclique, saturé, insaturé ou aromatique.

Les composés préférés de formule (Im) répondent plus particulièrement à la formule générale (Im₁) :



20 dans laquelle :

- B symbolise le reste d'un groupe carbocyclique aromatique, monocyclique ou polycyclique ou un groupe divalent constitué par un enchaînement de deux ou plusieurs groupes carbocycliques aromatiques monocycliques,

- R₂₄ représente un ou plusieurs substituants, identiques ou différents,

25 - Z représente un groupe de type OM₁ ou SM₁ dans lequel M₁ représente un atome d'hydrogène ou un cation métallique, de préférence un cation de métal alcalin.

- n' est un nombre inférieur ou égal à 5.

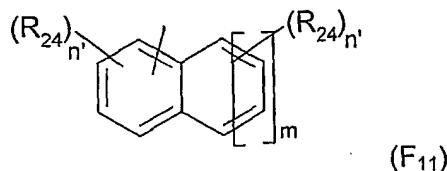
Comme exemples de substituants R₂₄, on peut se référer à ceux de 30 formule R₂₂ définis dans la formule (Ik).

Parmi les composés de formule (Im₁), on met en oeuvre plus particulièrement ceux dont le reste (B) représente :

- un groupe carbocyclique aromatique monocyclique ou polycyclique avec des cycles pouvant former entre eux un système orthocondensé

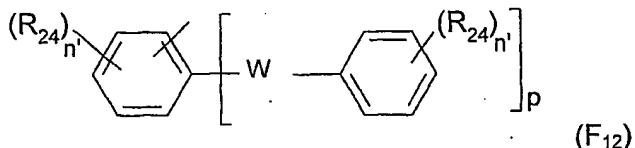
35 répondant à la formule (F₁₁) :

17



dans ladite formule (F₁₁), m représente un nombre égal à 0, 1 ou 2 et les symboles R₂₄ et n' identiques ou différents ayant la signification donnée précédemment,

- 5 - un groupe constitué par un enchaînement de deux ou plusieurs groupes carbocycliques aromatiques monocycliques répondant à la formule (F₁₂) :



10 dans ladite formule (F₁₂), les symboles R₂₄ et n' identiques ou différents ont la signification donnée précédemment, p est un nombre égal à 0, 1, 2 ou 3 et w représente un lien valentiel, un groupe alkylène ou alkylidène de C₁ à C₄ de préférence, un groupe méthylène ou isopropylidène ou un groupe fonctionnel tel que G.

Les composés de formule (Im) mis en oeuvre préférentiellement répondent aux formules (F₁₁) et (F₁₂) dans lesquelles :

- 15 - R₂₄ représente un atome d'hydrogène, un groupe hydroxyle, un groupe -CHO, un groupe -NO₂, un groupe alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, de préférence, de 1 à 4 atomes de carbone, et plus préférentiellement méthyle, éthyle, méthoxy ou éthoxy,
- w symbolise un lien valentiel, un groupe alkylène ou alkylidène ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou un atome d'oxygène,
- 20 - m est égal à 0 ou 1,
- n' est égal à 0, 1 ou 2,
- p est égal à 0 ou 1.

A titre illustratif de composés répondant à la formule (Im), on peut 25 mentionner plus particulièrement :

- ceux dans lesquels le reste B répond à la formule (F₁₁) dans laquelle m et n' sont égaux à 0, tels que le phénol, le thiophénol,
- ceux dans lesquels le reste B répond à la formule (F₁₁) dans laquelle m est égal à 0 et n' est égal à 1, tels que l'hydroquinone, la pyrocatechine, la résorcine, les alkylphénols, les alkylthiophénols, les alkoxyphénols, l'aldéhyde salicylique, le p-hydroxybenzaldéhyde, le salicylate de méthyle, l'ester méthylique de l'acide p-hydroxybenzoïque, les chlorophénols, les nitrophénols, le p-acétamidophénol,

- ceux dans lesquels le reste B répond à la formule (F_{11}) dans laquelle m est égal à 0 et n' est égal à 2, tels que les dialkylphénols, la vanilline, l'isovanilline, l'hydroxy-2 acétamido-5 benzaldéhyde, l'hydroxy-2 propionamido-5 benzaldéhyde, l'allyloxy-4 benzaldéhyde, les dichlorophénols, la méthylhydroquinone, la chlorohydroquinone,
- 5 - ceux dans lesquels le reste B répond à la formule (F_{11}) dans laquelle m est égal à 0 et n' est égal à 3, tels que la bromo-4 vanilline, l'hydroxy-4 vanilline, les trialkylphénols, le trinitro-2,4,6 phénol, le dichloro-2,6 nitro-4 phénol, les trichlorophénols, les dichlorohydroquinones, le diméthoxy-3,5 hydroxy-4 benzaldéhyde,
- 10 - ceux dans lesquels le reste B répond à la formule (F_{11}) dans laquelle m est égal à 1 et n' est supérieur ou égal à 1, tels que la dihydroxynaphtalène, le méthoxy-4 naphtol-1, le bromo-6 naphtol-2,
- ceux dans lesquels le reste B répond à la formule (F_{12}) dans laquelle p est égal à 1 et n' est supérieur ou égal à 1, tels que le phénoxy-2 phénol, le phénoxy-3 phénol, la phénylhydroquinone, le dihydroxy-4,4' biphenyl, l'isopropylidène diphénol-4,4' (bis phénol-A), le bis(hydroxy-4 phényl)méthane, le bis(hydroxy-4 phényl)sulfone, le bis(hydroxy-4 phényl)sulfoxyde, le tétrabromo bis-phénol A.

20

Comme composés nucléophiles de toute autre nature, on peut également mentionner les composés phosphorés ou phosphorés et azotés et plus particulièrement ceux répondant aux formules suivantes :

- les phosphures de formule $(R_{25})_2 - P^- (In)$
- 25 - les phosphines de formule $(R_{25})_3 - P^- (Io)$
- les azayldiures de phosphonium de formule $(R_{25})_3 - P^{+} - N^{2-} (Ip)$
- les azayliures de phosphonium de formule $(R_{25})_3 - P^{+} - N^- - R_{26} (Iq)$
- dans les formules (In) à (Iq), les groupes R_{25} , identiques ou différents et le groupe R_{26} représentent :
 - . un groupe alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone,
 - . un groupe cycloalkyle ayant de 5 ou 6 atomes de carbone,
 - . un groupe cycloalkyle ayant de 5 ou 6 atomes de carbone, substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, alkoxy ayant 1 ou 4 atomes de carbone,
 - 30 . un groupe phénylalkyle dont la partie aliphatique comporte de 1 à 6 atomes de carbone,
 - . un groupe phényle,

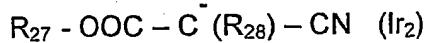
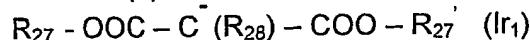
un groupe phényle substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone ou alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou par un ou plusieurs atomes d'halogène.

Comme exemples plus particuliers de composés phosphorés, on peut citer 5 notamment la tricyclohexylphosphine, la triméthylphosphine, la triéthylphosphine, la tri-n-butylphosphine, la triisobutylphosphine, la tri-tert-butylphosphine, la tribenzylphosphine, la dicyclohexylphénylphosphine, la triphénylphosphine, la diméthylphénylphosphine, la diéthylphénylphosphine, la di-tert-butylphénylphosphine.

10 D'autres composés nucléophiles susceptibles d'être mis en œuvre dans le procédé de l'invention sont les dérivés hydrocarbonés comprenant un carbone nucléophile.

On peut citer plus particulièrement les anions de type malonate comprenant un groupe - OOC – HC – COO -.

15 On peut mentionner les anions malonates d'alkyle répondant respectivement aux formules (Ir) :



dans lesdites formules (Ir₁) et (Ir₂) :

20 - R₂₇ et R₂₇, identiques ou différents, représentent un groupe alkyle ayant de 1 à 12 atomes dans le groupe alkyle, de préférence de 1 à 4 atomes,

- R₂₈ représente :

. un atome d'hydrogène,

. un groupe alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone,

. un groupe cycloalkyle ayant de 3 ou 4 atomes de carbone,

. un groupe cycloalkyle ayant de 5 ou 6 atomes de carbone, substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, alkoxy ayant 1 ou 4 atomes de carbone,

. un groupe phényle,

30 . un groupe phényle substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone ou alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou par un ou plusieurs atomes d'halogène,

. un groupe phénylalkyle dont la partie aliphatique comporte de 1 à 6 atomes de carbone.

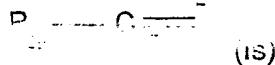
35 Comme exemples, on peut citer notamment, le malonate de diméthyle ou de diéthyle.

On peut citer également les anions de type malodinitrile comprenant un groupe NC – C⁻(R₂₈) – CN dans lequel R₂₈ a la signification donnée précédemment.

Conviennent également comme composés nucléophiles, les composés 5 comprenant un anion CN⁻ comme par exemple le cyanure de sodium ou de potassium ou bien un générateur dudit anion comme par exemple la cyanhydrine d'éthanal CH₃CH(OH)CN ou CH₃C(CH₃)(OH)CN.

Sont également susceptibles d'être mis en œuvre dans le procédé de l'invention, les composés de type acétylénure.

10 Ils peuvent être schématisés par la formule (Is) :



dans ladite formule, R₂₉ est de nature quelconque et le contre-ion est un cation métallique de préférence un atome de sodium ou de potassium.

Pour la signification de R₂₉, on peut se référer aux significations de R₁.

15 Comme exemples plus particuliers, on peut citer l'acétylure ou le diacétylure de sodium ou de potassium.

Comme autres classes de composés nucléophiles pouvant être mis en œuvre dans le procédé de l'invention, on peut citer les composés de type profène et dérivés que l'on peut représenter par la formule suivante :

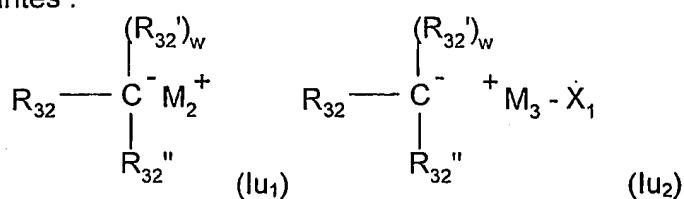
20 $\text{R}_{30} - \text{HC} = \text{COO} - \text{R}_{31} \quad (\text{It})$

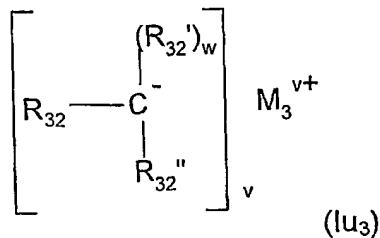
dans ladite formule :

- R₃₀ a la signification donnée pour R₁,
- R₃₁ représente un groupe alkyle ayant de 1 à 12 atomes dans le groupe alkyle, de préférence de 1 à 4 atomes.

25 Les composés préférés sont ceux qui répondent à la formule (It) dans laquelle R₃₀ représente un groupe alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone, un groupe cycloalkyle ayant 5 ou 6 atomes de carbone et un groupe aryle ayant 6 ou 12 atomes de carbone, ou un hétérocycle azoté ayant 5 ou 6 atomes.

30 On peut également mentionner à titre de composés nucléophiles, ceux comprenant un carbanion et dont le contre-ion est un métal et répondant aux formules suivantes :





dans lesquelles :

- le groupe R_{32} représente :

- . un groupe alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone,
 - 5 . un groupe cycloalkyle ayant de 5 ou 6 atomes de carbone,
 - . un groupe cycloalkyle ayant de 5 ou 6 atomes de carbone, substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, alkoxy ayant 1 ou 4 atomes de carbone,
 - 10 . un groupe phénylalkyle dont la partie aliphatique comporte de 1 à 6 atomes de carbone,
 - . un groupe phényle,
 - . un groupe phényle substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone ou alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou par un ou plusieurs atomes d'halogène.
 - 15 . un groupe hétérocyclique saturé, insaturé ou aromatique, comprenant de préférence 5 ou 6 atomes et comprenant comme hétéroatome, le soufre, l'oxygène ou l'azote,
 - les groupes R_{32}' et R_{32}'' représentent un atome d'hydrogène ou un groupe tel que R_{32} ,
 - 20 . deux des groupes R_{32} , R_{32}' et R_{32}'' peuvent être reliés ensemble pour former un carbocycle ou un hétérocycle saturé, insature ou aromatique ayant de préférence 5 ou 6 atomes de carbone,
 - M_3 représente un élément métallique du groupe (IA) de la classification périodique des éléments,
 - 25 - M_3 représente un élément métallique des groupes (IIA), (IIB) de la classification périodique des éléments,
 - X_1 représente un atome de chlore ou de brome,
 - v est la valence du métal M_3 ,
 - w est égal à 0 ou 1.
- 30 Dans le présent texte, on se réfère ci-après à la Classification périodique des éléments publiée dans le Bulletin de la Société Chimique de France, n°1 (1966).

Parmi les composés de formule (Iu₁) à (Iu₃), ceux qui sont préférés font intervenir comme métaux, le lithium, le sodium, le magnésium ou le zinc et X₁ représente un atome de chlore.

Les groupes R₃₂, R_{32'} et R_{32''} sont avantageusement un groupe alkyle C₁-C₄, un groupe cyclohexyle ou phényle ; ou lesdits groupes peuvent former un cycle benzénique, cyclopentadiénique, pyridinique ou thioféniqne.

Comme exemples, on peut citer le n-butyllithium, le t-butyllithium, le phényllithium, le bromure ou le chlorure de méthyl- ou éthyl- ou phénylmagnésium, le diphenylmagnésium, le diméthyl- ou diéthylzincique, le cyclopentadiènezincique, le chlorure ou le bromure d'éthylzinc.

Dans le présent texte, sont donnés des listes de composés nucléophiles qui ne sont en aucun cas limitatives et tout type de composé nucléophile peut être envisagé.

Les nucléophiles préférés mis en œuvre dans le procédé de l'invention sont les suivants : la diphenylamine, la N-méthyl N-phénylamine, la benzophénone imine, la benzophénone hydrazone, la benzophénone oxime.

Composé aromatique.

Conformément au procédé de l'invention, on effectue la création d'une liaison – C – C – ou – C – HE – (O, P, N.) en faisant réagir un composé nucléophile avec un composé comprenant une insaturation en position α d'un groupe partant.

Plus précisément, il s'agit d'un composé comprenant un groupe partant Y symbolisé par la formule (II) :

25



dans ladite formule (II) :

- R₀ représente un groupe hydrocarboné comprenant de 2 à 20 atomes de carbone et possède une double liaison située en position α d'un groupe partant Y ou un groupe carbocyclique et/ou hétérocyclique, aromatique, monocyclique ou polycyclique porteur sur un cycle d'un groupe partant Y.

Conformément au procédé de l'invention, on fait réagir le composé de formule (I) avec un composé de formule (II) dans laquelle :

- R₀ représente un groupe hydrocarboné aliphatique comprenant une double liaison en position α du groupe partant ou un groupe hydrocarboné cyclique insaturé dont une insaturation porte le groupe partant,
- R₀ représente un groupe carbocyclique et/ou hétérocyclique, aromatique, monocyclique ou polycyclique,

REST AVAILABLE COPY

WO 2005/023731

PCT/FR2004/002021

23

- Y représente un groupe partant, de préférence, un atome d'halogène ou un groupe ester sulfonique de formule - OSO₂ - R_e, dans lequel R_e est un groupe hydrocarboné.

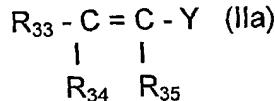
Le composé de formule (II) sera désigné par la suite par "composé porteur 5 d'un groupe partant".

Dans la formule du groupe ester sulfonique, R_e est un groupe hydrocarboné d'une nature quelconque. Toutefois, étant donné que Y est un groupe partant, il est intéressant d'un point de vue économique que R_e soit d'une nature simple, et 10 représente plus particulièrement un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence, un groupe méthyle ou éthyle mais il peut également représenter par exemple un groupe phényle ou tolyle ou un groupe trifluorométhyle. Parmi les groupes Y, le groupe préféré est un groupe triflate ce qui correspond à un groupe R_e représentant un groupe trifluorométhyle.

Comme groupes partants préférés, on choisit de préférence, un atome de 15 brome.

Les composés de formule (II) visés tout particulièrement selon le procédé de l'invention peuvent être classés en trois groupes :

- (1) ceux de type aliphatique portant une double liaison que l'on peut représenter 20 par la formule (IIa) :

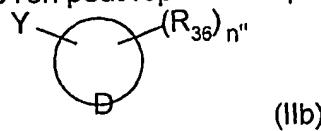


dans ladite formule (IIa) :

- R₃₃, R₃₄ et R₃₅, identiques ou différents représentent un atome 25 d'hydrogène ou un groupe hydrocarboné ayant de 1 à 20 atomes de carbone qui peut être un groupe aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un groupe carbocyclique ou hétérocyclique saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique ; un enchaînement de groupes aliphatiques et/ou carbocycliques et/ou hétérocycliques tels que précités,

30 - Y symbolise le groupe partant tel que précédemment défini,

- (2) ceux de type aromatique que l'on désigne par la suite par "composé halogénoaromatique" et que l'on peut représenter par la formule (IIb) :



dans laquelle :

35 - D symbolise le reste d'un cycle formant tout ou partie d'un système carbocyclique et/ou hétérocyclique, aromatique, monocyclique ou polycyclique,

- R_{36} , identiques ou différents, représentent des substituants sur le cycle,
- Y représente un groupe partant tel que précédemment défini,
- n" représente le nombre de substituants sur le cycle.

L'invention s'applique aux composés insaturés répondant aux formules (IIa)

- 5 dans lesquelles R_{33} représente préférentiellement un groupe aliphatique acyclique linéaire ou ramifié ayant de préférence de 1 à 12 atomes de carbone, saturé

L'invention n'exclut pas la présence d'une autre insaturation sur la chaîne hydrocarbonée telle qu'une autre triple liaison ou bien une ou plusieurs doubles liaisons qui peuvent être conjuguées ou non.

La chaîne hydrocarbonée peut être éventuellement interrompue par un hétéroatome (par exemple, oxygène ou soufre) ou par un groupe fonctionnel dans la mesure où celui-ci ne réagit pas et l'on peut citer en particulier un groupe tel que notamment -CO-.

- 15 La chaîne hydrocarbonée peut être éventuellement porteuse d'un ou plusieurs substituants dans la mesure où ils ne réagissent pas dans les conditions réactionnelles et l'on peut mentionner notamment un atome d'halogène, un groupe nitrile ou un groupe trifluorométhyle.

Le groupe aliphatique acyclique, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié peut 20 être éventuellement porteur d'un substituant cyclique. Par cycle, on entend un cycle carbocyclique ou hétérocyclique, saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique.

Le groupe aliphatique acyclique peut être relié au cycle par un lien valentiel, un hétéroatome ou un groupe fonctionnel tels que oxy, carbonyle, carboxy, 25 sulfonyle etc...

Comme exemples de substituants cycliques, on peut envisager des substituants cycloaliphatiques, aromatiques ou hétérocycliques, notamment cycloaliphatiques comprenant 6 atomes de carbone dans le cycle ou benzéniques, ces substituants cycliques étant eux-mêmes éventuellement 30 porteurs d'un substituant quelconque dans la mesure où ils ne gênent pas les réactions intervenant dans le procédé de l'invention. On peut mentionner en particulier, les groupes alkyle ou alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

Parmi les groupes aliphatiques porteurs d'un substituant cyclique, on vise plus particulièrement les groupes aralkyle ayant de 7 à 12 atomes de carbone, 35 notamment benzyle ou phényléthyle.

Dans la formule (IIa) peut également représenter un groupe carbocyclique, saturé ou non ayant de préférence 5 ou 6 atomes de carbone dans le cycle, de préférence cyclohexyle ; un groupe hétérocyclique, saturé ou non, comportant

notamment 5 ou 6 atomes dans le cycle dont 1 ou 2 hétéroatomes tels que les atomes d'azote, de soufre et d'oxygène ; un groupe carbocylique aromatique, monocyclique, de préférence, phényle ou polycyclique condensé ou non, de préférence, naphtyle.

5 Quant à R₃₄ et R₃₅, ils représentent préférentiellement un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone, un groupe phényle ou un groupe aralkyle ayant de 7 à 12 atomes de carbone, de préférence, un groupe benzyle.

Dans la formule (IIa), R₃₃, R₃₄ et R₃₅ représentent plus particulièrement un 10 atome d'hydrogène ou R₃₃, représente un groupe phényle et R₃₄, R₃₅ représentent un atome d'hydrogène.

Il est à noter également que les groupes R₃₃, R₃₄ peuvent également représenter un groupe fonctionnel dans la mesure où celui n'interfère pas au niveau de la réaction de couplage. On peut citer comme exemples, les fonctions 15 telles que amido, ester, éther, cyano.

Comme exemples de composés répondant aux formules (IIa), on peut citer notamment le chlorure ou le bromure de vinyle ou le β-bromo- ou β-chlorostyrène.

L'invention s'applique notamment aux composés halogénoaromatiques 20 répondant à la formule (IIb) dans laquelle D est le reste d'un composé cyclique, ayant de préférence, au moins 4 atomes dans le cycle, de préférence, 5 ou 6, éventuellement substitué, et représentant au moins l'un des cycles suivants :

un carbocycle aromatique, monocyclique ou polycyclique c'est-à-dire un 25 composé constitué par au moins 2 carbocycles aromatiques et formant entre eux un système ortho- ou ortho- et péricondensé ou un composé constitué par au moins 2 carbocycles dont l'un seul d'entre eux est aromatique et formant entre eux des systèmes ortho- ou ortho- et péricondensés.

30 un hétérocycle aromatique, monocyclique comportant au moins un des hétéroatomes P, O, N et S ou un hétérocycle aromatique polycyclique c'est-à-dire un composé constitué par au moins 2 hétérocycles contenant au moins un hétéroatome dans chaque cycle dont au moins l'un des deux cycles est aromatique et formant entre eux des systèmes ortho- ou ortho- et péricondensés ou un composé constitué par au moins un carbocycle et au moins 35 un hétérocycle dont au moins l'un des cycles est aromatique et formant entre eux des systèmes ortho- ou ortho- et péricondensés.

Plus particulièrement, le reste D éventuellement substitué représente préférentiellement le reste d'un carbocycle aromatique tel que le benzène, d'un

bicycle aromatique comprenant deux carbocycles aromatiques tel que le naphtalène ; un bicycle partiellement aromatique comprenant deux carbocycles dont l'un deux est aromatique tel que le tétrahydro-1,2,3,4-naphtalène.

L'invention envisage également le fait que D peut représenter le reste d'un 5 hétérocycle dans la mesure où il est plus électrophile que le composé répondant à la formule (Ik).

Comme exemples particuliers, on peut citer un hétérocycle aromatique tel que le furane, la pyridine ; un bicycle aromatique comprenant un carbocycle aromatique et un hétérocycle aromatique tel que le benzofurane, la 10 benzopyridine , un bicycle partiellement aromatique comprenant un carbocycle aromatique et un hétérocycle tel que le méthylénedioxybenzène ; un bicycle aromatique comprenant deux hétérocycles aromatiques tel que la 1,5-naphypyridine ; un bicycle partiellement aromatique comprenant un carbocycle et un hétérocycle aromatique tel que la tétrahydro-5,6,7,8-quinoléine

15 Dans le procédé de l'invention, on met en œuvre préférentiellement un composé halogénoaromatique de formule (IIb) dans laquelle D représente un noyau aromatique, de préférence un noyau benzénique ou naphtalénique.

Le composé aromatique de formule (IIb) peut être porteur d'un ou plusieurs substituants.

20 Dans le présent texte, on entend par "plusieurs", généralement, moins de 4 substituants R₃₆ sur un noyau aromatique.

Pour des exemples de substituants, on peut se référer à la signification donnée pour R₂₂ dans la formule (Ik).

25 R₃₆ représente également un hétérocycle saturé, insaturé ou aromatique, comprenant 5 ou 6 atomes et comprenant comme hétéroatome, le soufre, l'oxygène ou l'azote. On peut citer notamment les groupes pyrazolyle ou imidazolyle.

Dans la formule (IIb), n" est un nombre inférieur ou égal à 4, de préférence, égal à 1 ou 2.

30 Comme exemples de composés répondant à la formule (IIb), on peut citer notamment le bromobenzène, l'iodobenzène, le p-chlorotoluène, le p-bromoanisole, le p-bromotrifluorobenzène.

35 La quantité du composé insaturé porteur d'un groupe partant de formule (II), de préférence de formule (IIa) ou (IIb) ou mise en œuvre est généralement exprimée par rapport à la quantité du composé nucléophile voisine de la stoechiométrie. Ainsi, le rapport entre le nombre de moles du composé insaturé porteur du groupe partant et le nombre de moles du composé nucléophile varie le plus souvent entre 0,1 et 2,0, de préférence entre 0,5 et 1,5.

Catalyseur.

Conformément au procédé de l'invention, on fait réagir le composé nucléophile répondant de préférence aux formules (Ia) à (Iu₃), avec un composé porteur d'un groupe partant répondant à la formule (II), de préférence de formule (IIa) ou (IIb) en présence d'une quantité efficace d'un catalyseur à base de cuivre et d'une base.

Comme exemples de catalyseurs susceptibles d'être mis en œuvre, on peut citer le cuivre métal ou les composés organiques ou inorganiques du cuivre (I) ou du cuivre (II).

Les catalyseurs mis en œuvre dans le procédé de l'invention sont des produits connus.

A titre d'exemples de catalyseurs de l'invention, on peut citer notamment comme composés du cuivre, le bromure cuivreux, le bromure cuivrique, l'iodure cuivreux, le chlorure cuivreux, le chlorure cuivrique, le carbonate de cuivre (II) basique, le nitrate cuivreux, le nitrate cuivrique, le sulfate cuvreux, le sulfate cuivrique, le sulfite cuvreux, l'oxyde cuvreux, l'oxyde cuivrique, l'acétate cuivrique, l'acétate cuivrique, le trifluorométhylsulfonate cuivrique, l'hydroxyde cuvreux, le méthylate de cuivre (I), le méthylate de cuivre (II), le méthylate chlorocuivrique de formule ClCuOCH₃.

On choisit préférentiellement l'iodure cuivreux.

La quantité de catalyseur mise en œuvre exprimée par le rapport molaire entre le nombre de moles de catalyseur au cuivre exprimé en cuivre et le nombre de moles de composé porteur du groupe partant varie généralement entre 0,001 et 0,2, de préférence entre 0,01 et 0,1.

Base

Intervient également dans le procédé de l'invention, une base dont la fonction est de piéger le groupe partant.

La caractéristique de la base est qu'elle est un pKa au moins supérieur ou égal à 4, de préférence compris entre 6 et 30.

Le pKa est défini comme la constante de dissociation ionique du couple acide/base, lorsque l'eau est utilisée comme solvant.

Pour le choix d'une base ayant un pKa tel que défini par l'invention, on peut se reporter, entre autres, au *Handbook of Chemistry and Physics*, 66^{ème} édition, p. D-161 ET D-162.

Parmi les bases utilisables, on peut citer entre autres, les bases minérales telles que les carbonates, hydrogénocarbonates, phosphates ou hydroxydes de

métaux alcalins, de préférence de sodium, de potassium, de césum ou de métaux alcalino-terreux, de préférence de calcium, baryum ou magnésium.

On peut également faire appel aux hydrures de métaux alcalins, de préférence l'hydrure de sodium ou aux alcoolates de métaux alcalins, de 5 préférence de sodium ou de potassium, et plus préférentiellement au méthylate, éthylate ou tertiobutylate de sodium.

Conviennent également des bases organiques comme les amines tertiaires et l'on peut citer plus particulièrement la triéthylamine, la tri-*n*-propylamine, la tri-*n*-butylamine, la méthyldibutylamine, la méthyldicyclohexylamine, 10 l'éthyldiisopropylamine, la N,N-diéthylcyclohexylamine, la pyridine, la diméthylamino-4 pyridine, la N-méthylpipéridine, la N-éthylpipéridine, la N-*n*-butylpipéridine, la 1,2-diméthylpyrrolidine, la 1-méthylpyrrolidine, la 1,2-diméthylpyrrolidine.

Parmi les bases, on choisit préférentiellement les carbonates de métaux 15 alcalins.

La quantité de base mise en œuvre est telle que le rapport entre le nombre de moles de base et le nombre de moles du composé aromatique portant le groupe partant varie préférentiellement entre 1 et 4, de préférence aux environs de 2.

20

Solvant de type nitrile

Conformément au procédé de l'invention, la réaction d'arylation ou de vinylation conduite selon l'invention est conduite dans un solvant de type nitrile qui peut être symbolisé par la formule suivante :

25



dans ladite formule (III) :

30

- R_h représente un groupe hydrocarboné comprenant au moins un groupe nitrile, ayant de 1 à 24 atomes de carbone éventuellement substitué, qui peut être un groupe aliphatique acyclique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un groupe cycloaliphatique saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique ; un groupe aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, porteur d'un substituant cyclique.

35

Le solvant choisi préférentiellement répond à la formule (III) dans laquelle R_h représente un groupe aliphatique acyclique, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié.

R_h représente préférentiellement un groupe aliphatique acyclique linéaire ou ramifié ayant de préférence de 1 à 12 atomes de carbone, saturé

L'invention n'exclut pas la présence d'une insaturation sur la chaîne hydrocarbonée telle qu'une double ou triple liaison ou bien une ou plusieurs doubles liaisons qui peuvent être conjuguées ou non.

- La chaîne hydrocarbonée peut être éventuellement interrompue par un hétéroatome (par exemple, oxygène ou soufre) ou par un groupe fonctionnel dans la mesure où celui-ci ne réagit pas et l'on peut citer en particulier un groupe tel que notamment -CO-.

La chaîne hydrocarbonée peut être éventuellement porteuse de l'un des substituants suivants : $-OR_i$, $-NR_iR_j$ dans ces formules, les groupes R_i identiques ou différents, représentent l'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence, un groupe méthyle ou éthyle ou un groupe phényle.

Le groupe aliphatique acyclique, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié peut être éventuellement porteur d'un substituant cyclique. Par cycle, on entend un cycle carbocyclique ou hétérocyclique, saturé, insaturé ou aromatique.

Le groupe aliphatique acyclique peut être relié au cycle par un lien valentiel, un hétéroatome ou un groupe fonctionnel tels que oxy, carbonyle, carboxy, sulfonyle etc...

Le reste aliphatique acyclique, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié peut être éventuellement porteur d'un substituant cyclique. Par cycle, on entend un cycle carbocyclique ou hétérocyclique, saturé, insaturé ou aromatique.

Le reste aliphatique acyclique peut être relié au cycle par un lien valentiel ou par un atome ou un groupe fonctionnel par exemple , -O-.

Comme exemples de substituants cycliques, on peut envisager des substituants cycloalpins quel que soit leur caractère cyclique, notamment cycloaliphatiques comprenant 6 atomes de carbone dans le cycle ou benzéniques ou hétérocycliques 5 ou 6 atomes dans le cycle dont un ou deux hétéroatomes tels que les atomes d'azote (non substitué par un atome d'hydrogène), de soufre et d'oxygène Il est possible qu'il y ait un substituant dans la mesure où ils n'interfèrent pas dans la réaction de couplage. On peut mentionner en particulier, les groupes alkyle ou alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

Dans la formule générale (III), R_h peut représenter également un groupe carbocyclique saturé ou comprenant 1 ou 2 insaturations dans le cycle, ayant généralement de 3 à 7 atomes de carbone, de préférence, 6 atomes de carbone dans le cycle ; ledit cycle pouvant être substitué par 1 à 5 groupes R_5 de préférence 1 à 3, R_5 ayant les significations énoncées précédemment.

Comme exemples préférés de groupes R_h , on peut citer les groupes cyclohexyle ou cyclohexényle, éventuellement substitués par des groupes alkyle linéaires ou ramifiés, ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

Dans la formule générale (III), R_h peut représenter également un groupe aromatique, de préférence un groupe ayant 6 atomes de carbone.

Les solvants mis en œuvre peuvent être du type mono- ou polynitrile. On peut également utiliser un mélange de solvants.

Comme exemples de solvants mis en œuvre, on fait appel les nitriles alaphatiques ou aromatiques de préférence l'acetonitrile, le propionitrile, le butanenitrile, l'isobutanenitrile, le pentanenitrile, le 2-méthylglutaronitrile, l'adiponitrile, le benzonitrile, les tolunitrile, le malonitrile, le 1,4-benzonitrile.

La quantité du solvant organique à utiliser est déterminée en fonction de la nature du solvant organique choisi.

Elle est déterminée de telle sorte que la concentration du composé porteur du groupe partant dans le solvant organique soit de préférence comprise entre 0,5 et 2 mol/litre de solvant organique.

La réaction d'arylation ou de vinylation du composé nucléophile a lieu à une température qui est avantageusement située entre 0°C et 120°C, de préférence, entre 20°C et 100°C, et encore plus préférentiellement entre 25°C et 80°C.

La réaction d'arylation ou de vinylation est généralement mise en œuvre sous pression atmosphérique mais des pressions plus élevées pouvant atteindre par exemple 10 Bar peuvent être également utilisées.

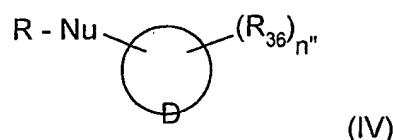
D'un point de vue pratique, la réaction est simple à mettre en œuvre.

L'ordre de mise en œuvre des réactifs n'est pas critique. De préférence, on charge le catalyseur de préférence au cuivre, le composé nucléophile de formule (I), la base, le composé porteur du groupe partant de formule (II) et le solvant organique.

On porte le milieu réactionnel à la température désirée.

On contrôle l'avancement de la réaction en suivant la disparition du composé porteur du groupe partant.

En fin de réaction, on obtient un produit du type $R - Nu - R_0$, R représentant le reste du composé nucléophile, et plus particulièrement un produit arylé comprenant le reste du composé nucléophile et le reste du composé électrophile qui répond préférentiellement à la formule (IV) suivante :



dans ladite formule (IV), D, R, R₃₆ et n" ont la signification donnée précédemment et Nu représente un atome d'oxygène ou d'azote.

On récupère le composé obtenu selon les techniques classiques utilisées, notamment par cristallisation dans un solvant organique.

5 Comme exemples plus spécifiques de solvants organiques, on peut mentionner notamment les hydrocarbures aliphatiques ou aromatiques, halogénés ou non, les carboxamides, les nitriles. On peut citer notamment le cyclohexane, le toluène, le diméthylformamide, l'acétonitrile ou le dichlorométhane.

10 On peut également récupérer le produit sur colonne chromatographique sur silice.

On donne ci-après des exemples de réalisation de l'invention. Ces exemples sont donnés à titre indicatif, sans caractère limitatif.

15 Avant de détailler les exemples, on donne un protocole opératoire qui est repris dans tous les exemples, sauf mention contraire.

Dans les exemples, le taux de transformation (TT) correspond au rapport entre le nombre de substrat transformées et le nombre de moles de substrat engagées.

20 Le rendement (RR) correspond au rapport entre le nombre de moles de produit formées et le nombre de moles de substrat engagées.

Exemples

On donne deux modes opératoires différents selon la forme physique solide ou liquide du composé nucléophile et de l'agent d'arylation.

Protocole opératoire A : cas d'un composé nucléophile solide et d'un agent d'arylation liquide

30 Dans un tube de Schlenk de 35 mL, préalablement séché à l'étuve à 100°C, muni d'un barreau aimanté (12 × 4,5 mm) et placé sous atmosphère d'azote sont introduits successivement l'oxyde cuivreux (14,4 mg ; 0,1 mmol) ou l'iodure cuivreux (19,04 mg ; 0,1 mmol), 2 ou 3 mmol de composé composé nucléophile (1 ou 1,5 équivalents) et 1,303 g de carbonate de césum (4 mmol).

35 Le tube de Schlenk est purgé sous vide puis rempli à nouveau avec de l'azote. 2 ou 3 mmol d'agent d'arylation (1 ou 1,5 équivalents) puis 1,2 mL d'acétonitrile anhydre y sont alors ajoutés au moyen de seringues.

Le réacteur est placé dans un bain d'huile à la température de 82 °C et agité pendant une durée variant de un à cinq jours.

Au terme de cette durée, le mélange réactionnel est dilué par 25 mL de dichlorométhane, filtré sur célite, concentré totalement sous pression réduite puis repris par 50 mL de dichlorométhane.

Cette phase organique est extraite à l'eau distillée (2×20 mL).

5 La phase aqueuse est réextraite par 20 mL de dichlorométhane.

La phase organique globale est lavée par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (2×20 mL), séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite.

Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice
10 (35-70 μm).

Procédé opératoire B : cas d'un composé nucléophile et d'un agent d'arylation liquides

Dans un tube de Schlenk de 35 mL, préalablement séché à l'étuve à
15 100°C, muni d'un barreau aimanté (12 \times 4,5 mm) et placé sous atmosphère d'azote sont introduits successivement l'oxyde cuivreux ou l'iodure cuivreux et le carbonate de césum.

Le tube de Schlenk est purgé sous vide puis rempli à nouveau avec de l'azote.

20 Le composé nucléophile, l'agent d'arylation et 1,2 mL d'acétonitrile anhydre y sont alors ajoutés au moyen de seringues.

Les étapes ultérieures sont rigoureusement identiques à celles du mode opératoire général A.

25

Exemple 1 : Arylation de composé nucléophiles azotés.

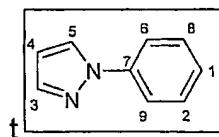
Exemple 1.1 :

Synthèse du 1-phényl-1H-pyrazole :

30 Le mode opératoire général A (CuI , 82 °C, 24 heures) a été suivi en utilisant, 211 μL de bromobenzène (2 mmol), 204 mg de pyrazole (3 mmol) et 1,2 mL d'acétonitrile.

35 Le résidu obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : hexane / dichlorométhane 90/10 à 70/30). Rendement : 65 % (huile incolore).

Le composé obtenu répond à la formule suivante :



Les caractéristiques sont les suivantes :

- **Teb** : 58 °C sous 0,2 mm Hg.
- **RMN ^1H / CDCl₃ (250 MHz)** : δ 7,92 (dd, 1H, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 2,4$ Hz, $^4\text{J}_{\text{HH}} = 0,5$ Hz, H₅), 7,70 (m, 3H, H_{3,6,9}), 7,45 (m, 2H, H_{2,8}), 7,29 (m, 1H, H₁), 6,46 (dd, 1H, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 2,4$ Hz, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 1,8$ Hz, H₄).
- **RMN ^{13}C / CDCl₃** : δ 141,08 (C₃), 140,23 (C₇), 129,43 (C_{2,8}), 126,75 (C₅), 126,44 (C₁), 119,21 (C_{6,9}), 107,61 (C₄).
- **GC/MS** : tr = 13,15 min, M/Z = 144, pureté = 100 %.
- **IR (KBr)** : ν (cm⁻¹) = 3142, 3121 et 3150 (ff, aromatique), 1601, 1521 et 1501 (FF), 1464 (f), 1393 et 1332 (FF), 1253 (f), 1198 et 1120 (F), 1074 (f), 1046 (FF), 1036 (F), 936 (FF), 915 et 905 (f), 756 (FF).
- Rf** = 0,40 (éluant : dichlorométhane / éther de pétrole 60/40).

15 Exemples 1.2 à 1.4 :

Dans cette série d'essais, on reproduit le protocole opératoire A, dans les conditions suivantes : 0,5 mmol d'iodure de phényle (1,67 M), 1,5 équivalents du composé nucléophile azoté, 10 % de Cul et 2 équivalents de CsCO₃ dans le solvant acétonitrile.

20 La température de la réaction est de 82°C et la durée de la réaction de 24 heures.

Les résultats sont consignés dans le tableau suivant :

Ref. ex	Composé halogénoaromatique	Composé nucléophile	Produit obtenu	Rendement
1.2	Ph-I			57
1.3	Ph-I			41
1.4	Ph-I	Ph-SO ₂ -NH ₂	Ph-SO ₂ -NH-Ph	25

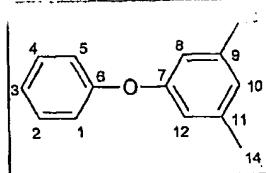
Exemple 2 : Arylation de composés nucléophiles oxygénés :Exemple 2.1 :Synthèse de l'éther de 3,5-diméthylphényle et de phényle.

5 Le mode opératoire général A (Cu_2O , 82 °C, 29 heures) a été suivi en utilisant 336 µL d'iodobenzène (3 mmol), 244 mg de 3,5-diméthylphénol (2 mmol), 600 mg de tamis moléculaire 3 Å broyé et activé et 1,2 mL d'acétonitrile.

L'huile marron obtenue à l'issue du traitement a été purifiée par chromatographie sur colonne de silice (éluant : hexane).

10 Le rendement obtenu est de 71 % (huile incolore).

Le composé obtenu répond à la formule suivante :



Les caractéristiques sont les suivantes :

- **RMN $^1\text{H} / \text{CDCl}_3$** : δ 7,28-7,42 (m, 2H, H_{2,4}), 7,12-7,17 (m, 1H, H₃), 7,03-7,14 (m, 2H, H_{1,5}), 6,79 (m, 1H, H₁₀), 6,69 (m, 2H, H_{8,12}), 2,33 (s, 6H, H_{13,14}).
- 15 - **RMN $^{13}\text{C} / \text{CDCl}_3$** : δ 157,50 (C₆), 157,22 (C₇), 139,61 (C_{9,11}), 129,70 (C_{2,4}), 125,04 (C₁₀), 123,02 (C₃), 118,89 (C_{1,5}), 116,67 (C_{8,12}), 21,35 (C₁₃).
- **GC/MS** : tr = 16,87 min, M/Z = 198, pureté = 98 %.
- **Rf** = 0,19 (éluant : hexane).

20

Exemple 3 : Arylation de composés nucléophiles carbonés :Exemple 3.1 :Synthèse du 2-phénylmalonate de diéthyle

25 Le mode opératoire général B (70 °C, 24 heures) a été suivi en utilisant 38 mg d'iodure cuivreux (0,2 mmol), 224 µL d'iodobenzène (2 mmol), 607 µL de malonate de diéthyle (4 mmol), 600 mg de tamis moléculaire 3 Å broyé et activé, 977 mg de carbonate de césum (3 mmol) et 1,2 mL d'acétonitrile.

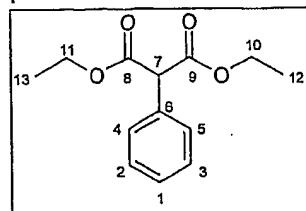
30 Le mélange réactionnel est neutralisé par 6 mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1 N avant d'être filtré sur céléite.

Le filtrat est extrait au dichlorométhane puis concentré sous pression réduite.

35 Le résidu obtenu a été directement purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : hexane / dichlorométhane 100/0 à 80/20).

Le rendement obtenu est de 53 % (huile incolore).

Le composé obtenu répond à la formule suivante :

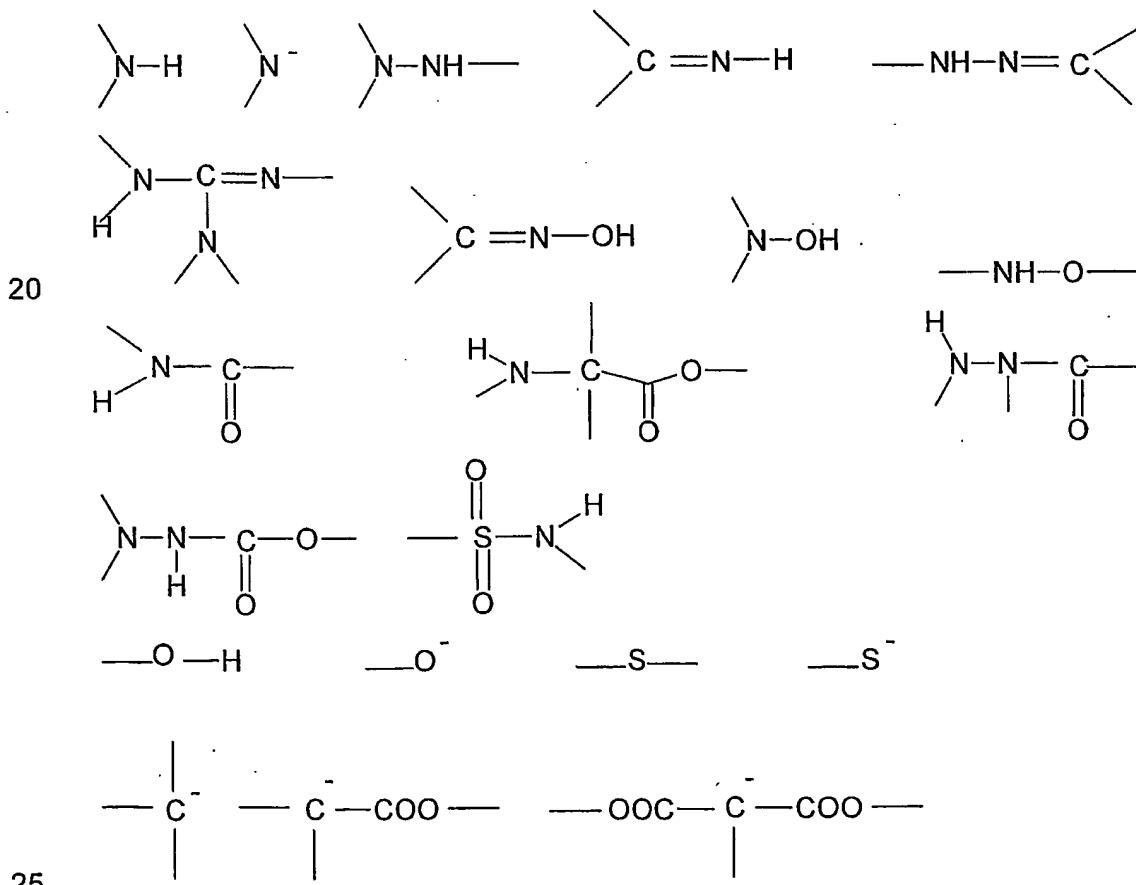


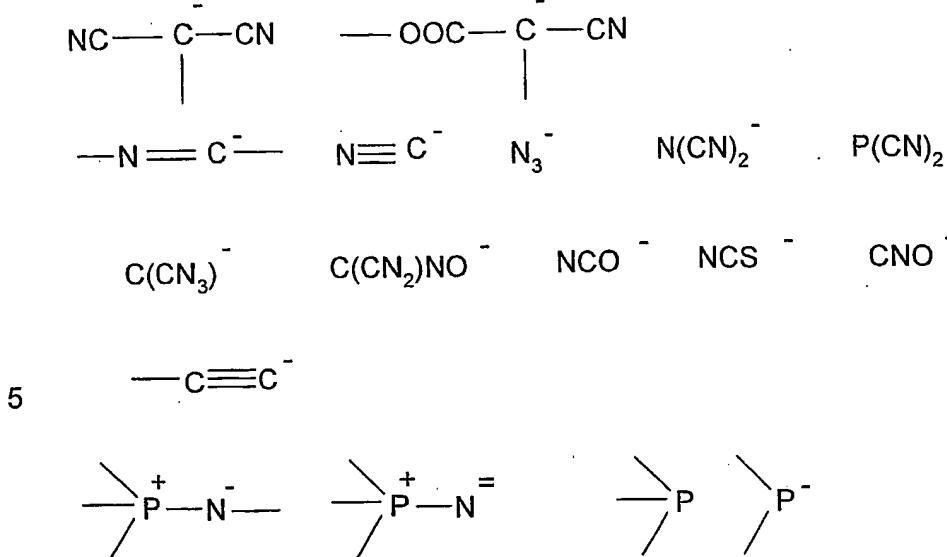
Les caractéristiques sont les suivantes :

- 5 - **RMN ^1H / CDCl_3** : δ 7,32-7,42 (m, 5H, H_{1-5}), 4,62 (s, 1H, H_7), 4,22 (m, 4H, $\text{H}_{10,11}$), 1,26 (t, 6H, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 7,1$ Hz, $\text{H}_{12,13}$). Les protons de chaque fragment méthylène de la fonction ester sont diastéréotropiques et conduisent à l'obtention d'un massif du second ordre, qui n'a pas été analysé.
- **RMN ^{13}C / CDCl_3** : δ 168,15 ($\text{C}_{8,9}$), 132,86 (C_6), 129,27 ($\text{C}_{2,3}$), 128,58 ($\text{C}_{4,5}$), 128,18 (C_1), 61,77 ($\text{C}_{11,12}$), 58,00 (C_7), 14,00 ($\text{C}_{12,13}$).
- 10 - **GC/MS** : $\text{tr} = 16,77$ min, $\text{M/Z} = 236$, pureté = 99 %.
- **Rf** = 0,27 (éluant : hexane / dichlorométhane 70/30).

REVENDICATIONS

- 1 - Procédé de création d'une liaison carbone-carbone ou carbone-hétéroatome par réaction d'un composé insaturé porteur d'un groupe partant et d'un composé nucléophile apportant un atome de carbone ou un hétéroatome (HE) susceptible de se substituer au groupe partant, créant ainsi une liaison C-C ou C-HE, en présence d'un catalyseur à base de cuivre et d'une base caractérisé par le fait que la réaction a lieu en l'absence d'un ligand et dans un solvant de type nitrile.
- 10 2 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que le substrat nucléophile est un composé organique hydrocarboné aussi bien acyclique que cyclique et dont la caractéristique est de comprendre au moins un atome porteur d'un doublet libre qui peut comprendre ou non une charge, et de préférence un atome d'azote, d'oxygène, de soufre, de phosphore ou de carbone.
- 15 3 - Procédé selon l'une des revendications 1 et 2 caractérisé par le fait que le substrat nucléophile comprend au moins un atome ou groupe suivant :

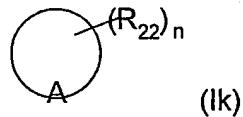




4 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 3 caractérisé par le fait que le substrat nucléophile comprend au moins un atome d'azote porteur d'un doublet libre inclus dans un cycle saturé, insaturé ou aromatique : le cycle comprenant généralement de 3 à 8 atomes.

5 - Procédé selon la revendication 2 caractérisé par le fait que le substrat nucléophile est une amine primaire ou secondaire ; une imine ; une oxime ; une hydroxylamine ; une hydrazine ; une hydrazone ; un amide ; un sulfoamide ; un sulfonamide ; un sulfone ; un sulfone d'azoté ; un sulfone d'azoté et/ou soufré et/ou de phosphore.

20 6 - Procédé selon la revendication 2 caractérisé par le fait que le substrat nucléophile répond à la formule suivante :



dans ladite formule (Ik) :

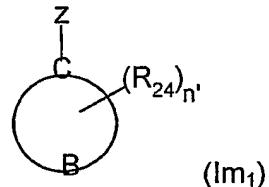
- A symbolise le reste d'un cycle formant tout ou partie d'un système hétérocyclique, aromatique ou non, monocyclique ou polycyclique dont l'un des atomes de carbone est remplacé par au moins un atome nucléophile tel qu'un atome d'azote, de soufre ou de phosphore,
- R_{22} , identiques ou différents, représentent des substituants sur le cycle,
- n représente le nombre de substituants sur le cycle.

7 - Procédé selon la revendication 6 caractérisé par le fait que le substrat nucléophile répond à la formule (Ik) dans laquelle A représente un cycle tel que : imidazole, pyrazole, triazole, pyrazine, oxadiazole, oxazole, tétrazole, indole, 5 pyrole, phtalazine, pyridazine, oxazolidine.

8 - Procédé selon la revendication 2 caractérisé par le fait que le substrat nucléophile est un composé de type alcool ou thiol, de préférence un composé de type hydroxy- ou thioaromatique.

10

9 - Procédé selon la revendication 2 caractérisé par le fait que le substrat nucléophile répond à la formule suivante :



dans laquelle :

15 - B symbolise le reste d'un groupe carbocyclique aromatique, monocyclique ou polycyclique ou un groupe divalent constitué par un enchaînement de deux ou plusieurs groupes carbocycliques aromatiques monocycliques,

- R₂₄ représente un ou plusieurs substituants, identiques ou différents,

- Z représente un groupe de type OM₁ ou SM₁ dans lequel M₁ représente un atome d'hydrogène ou un cation métallique, de préférence un cation de métal alcalin.

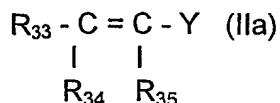
20 - n' est un nombre inférieur ou égal à 5.

25 10 - Procédé selon la revendication 2 caractérisé par le fait que le substrat nucléophile est un composé hydrocarboné comprenant un carbone nucléophile de préférence un malonate, un cyanomalonate, un malodinitrile, un composé comprenant un anion cyanure ou son générateur, un acétylénure, un composé de type profène, un composé nucléophile comprenant un carbanion et dont le contre-ion est un métal, de préférence, le lithium, le sodium, le magnésium ou le zinc.

30 11 - Procédé selon la revendication 2 caractérisé par le fait que le substrat nucléophile est un phosphure, une phosphine, un azayldiure de phosphonium, un azayliure de phosphonium.

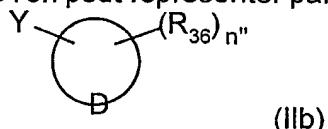
- 12 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 11 caractérisé par le fait que le composé nucléophile est choisi parmi : le pyrazole, l'oxazolidin-2-one, le phénylsulfonamide, le 3,5-diméthylphénol, le malonate de diméthyle ou de diéthyle.
- 5 13 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 12 caractérisé par le fait que le composé porteur d'un groupe partant Y est symbolisé par la formule (II) :
- $$R_0 - Y \quad (\text{II})$$
- dans ladite formule (II) :
- 10 - R_0 représente un groupe hydrocarboné comprenant de 2 à 20 atomes de carbone et possède une double liaison située en position α d'un groupe partant Y ou un groupe carbocyclique et/ou hétérocyclique, aromatique, monocyclique ou polycyclique porteur sur un cycle d'un groupe partant Y.
- 15 14 - Procédé selon la revendication 13 caractérisé par le fait que le composé comprenant un groupe partant répond à la formule (II) dans laquelle :
- R_0 représente un groupe hydrocarboné aliphatique comprenant une double liaison en position α du groupe partant ou un groupe hydrocarboné cyclique insaturé dont une insaturation porte le groupe partant,
 - R_0 représente un groupe carbocyclique et/ou hétérocyclique, aromatique, monocyclique ou polycyclique,
 - Y représente un groupe partant, de préférence, un atome d'halogène ou un groupe ester sulfonique de formule $-OSO_2 - R_e$, dans lequel R_e est un
- 20 15 - Procédé selon l'une des revendications 13 et 14 caractérisé par le fait que le composé comprenant un groupe partant répond à la formule (II) dans laquelle Y représente un atome de brome ou de chlore ou un ester sulfonique de formule $-OSO_2 - R_e$, dans laquelle R_e est un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1
- 25 30 à 4 atomes de carbone, de préférence, un groupe méthyle ou éthyle, un groupe phényle ou tolyle ou un groupe trifluorométhyle.
- 16 - Procédé selon l'une des revendications 13 à 15 caractérisé par le fait que le composé comprenant un groupe partant répond à la formule (II) et est choisi parmi les composés suivants :

- (1) ceux de type aliphatique portant une double liaison que l'on peut représenter par la formule (IIa) :



5 dans ladite formule (IIa) :

- R_{33} , R_{34} et R_{35} , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un groupe hydrocarboné ayant de 1 à 20 atomes de carbone qui peut être un groupe aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un groupe carbocyclique ou hétérocyclique saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique ; un enchaînement de groupes aliphatiques ou cycloaliphatiques ou carbocycliques ou hétérocycliques ou aromatiques,
- Y symbolise le groupe partant tel que précédemment défini,
- (2) ceux de type aromatique que l'on désigne par la suite par "composé halogénoaromatique" et que l'on peut représenter par la formule (IIb) :



(IIb)

dans laquelle :

- D symbolise le reste d'un cycle formant tout ou partie d'un système carbocyclique et/ou hétérocyclique, aromatique, monocyclique ou polycyclique,
- R_{36} , identiques ou différents, représentent des substituants sur le cycle,
- Y représente un groupe partant tel que précédemment défini,
- n' représente le nombre de substituants sur le cycle.

25 17 - Procédé selon l'une des revendications 13 à 16 caractérisé par le fait que le composé porteur d'un groupe partant répondant à la formule (II) est choisi parmi : le chlorure de vinyle, le bromure de vinyle, le β -bromostyrène, le β -chlorostyrène, le bromobenzène, l'iodobenzène, le p-chlorotoluène, le p-bromoanisole, le p-bromotrifluorobenzène.

30 18 - Procédé selon l'une des revendications 13 à 17 caractérisé par le fait que le composé porteur d'un groupe partant répondant à la formule (II) est choisi parmi : le bromobenzène et l'iodobenzène.

35 19 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 18 caractérisé par le fait que la réaction a lieu en présence d'une base.

20 - Procédé selon la revendication 19 caractérisé par le fait que la base est choisie parmi : les carbonates, hydrogénocarbonates ou hydroxydes de métaux alcalins, de préférence de sodium, de potassium, de césum ou de métaux alcalino-terreux, de préférence de calcium, baryum ou magnésium ; les hydrures de métaux alcalins, de préférence l'hydrure de sodium ; les alcoolates de métaux alcalins, de préférence de sodium ou de potassium et plus préférentiellement au méthylate, éthylate ou tertiobutylate de sodium ; les amines tertiaires.

10 21 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 20 caractérisé par le fait que la réaction a lieu en présence d'un solvant de type nitrile qui répond à la formule suivante :



dans ladite formule (III) :

15 - R_h représente un groupe hydrocarboné comprenant au moins un groupe nitrile, ayant de 1 à 24 atomes de carbone éventuellement substitué, qui peut être un groupe aliphatique acyclique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un groupe cycloaliphatique saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique ; un groupe aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, porteur d'un substituant cyclique.

20 22 - Procédé selon la revendication 21 caractérisé par le fait que le solvant de type nitrile est choisi parmi : les nitriles alaphatiques ou aromatiques de préférence l'acétonitrile, le propionitrile, le butanenitrile, l'isobutanenitrile, le pentanenitrile, le 2-méthylglutaronitrile, l'adiponitrile, le benzonitrile, les tolunitrile, 25 le malonitrile, le 1,4-benzonitrile.

23 - Procédé selon la revendication 22 caractérisé par le fait que le solvant de type nitrile est l'acétonitrile.

30 24 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 23 caractérisé par le fait que la température de la réaction d'arylation ou de vinylation est située entre 0°C et 120°C, de préférence, entre 20°C et 100°C, et encore plus préférentiellement entre 25°C et 85°C.

35 25 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 24 caractérisé par le fait que le catalyseur au cuivre est choisi parmi : le bromure cuivreux, le bromure cuivrique, l'iodure cuivreux, le chlorure cuivreux, le chlorure cuivrique, le carbonate de cuivre (II) basique, le nitrate cuivreux, le nitrate cuivrique, le sulfate cuvreux, le

sulfate cuivrique, le sulfite cuivreux, l'oxyde cuivrique, l'oxyde cuivreux, l'acétate cuvreux, l'acétate cuivrique, le trifluorométhylsulfonate cuivrique, l'hydroxyde cuivrique, le méthylate de cuivre (I), le méthylate de cuivre (II), le méthylate chlorocuivrique de formule ClCuOCH_3 .

5

26 - Procédé selon la revendication 25 caractérisé par le fait que le catalyseur au cuivre est choisi parmi le chlorure ou le bromure ou iodure cuivreux ou cuivrique et l'oxyde cuvreux ou cuivrique.

10 27 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 26 caractérisé par le fait que le catalyseur est l'iodure cuivreux.

15 28 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que la quantité de catalyseur mise en œuvre exprimée par le rapport molaire entre le nombre de moles de catalyseur au cuivre exprimé en cuivre et le nombre de moles de composé porteur du groupe partant varie entre 0,001 et 0,2, de préférence entre 0,01 et 0,1.

20 29 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que la quantité de solvant de type nitrile à mettre en œuvre est déterminée de telle sorte que la concentration du composé porteur du groupe partant dans le solvant organique est comprise entre 0,5 et 2 mol/litre de solvant organique.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.